



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Int. Cl.⁴ C07D 499/00

Zgłoszono: 84 06 04 (P. 248045)

Pierwszeństwo: 83 06 06 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 07 30

Opis patentowy opublikowano: 88 12 31



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych 1,1-dwutlenku kwasu 6-/aminometylo/penicylanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 1,1-dwutlenku kwasu 6-/aminoetylo/penicylanowego, użytecznych jako półprodukty do syntezy inhibitorów β -laktamazy.

Pochodne 1,1-dwutlenku kwasu 6-/aminometylo/ penicylanowego wytwarzane sposobem według wynalazku określone są wzorem 1, w którym R^5 oznacza grupę piwaloiloksymetylową lub grupę R- albo S-1-/2-etoksykarbonyloksy/etylową i mogą mieć postać dopuszczalnych farmakologicznie soli.

Sposób wytwarzania estru piwaloiloksymetylowego o wzorze 1 znany jest z polskiego opisu patentowego nr 142 315 i polega na uwodornieniu, w obecności katalizatora palladowego, benzylowej pochodnej dwutlenku kwasu o wzorze 1 i następne przekształcenie otrzymanego dwutlenku kwasu w ester piwaloiloksymetylowy.

Wadą znanego procesu jest niska wydajność estru piwaloiloksymetylowego. Znaną metodą nie można otrzymać czystych optycznie estrów R- albo S-1-/2-etoksykarbonyloksy/ etylowego, szczególnie korzystnych produktów otrzymywanych sposobem według wynalazku.

W brytyjskim opisie patentowym nr 2 053 220 obszernie opisano związki inhibitujące β -laktamazę, jednak brak w nim konkretnego sposobu wytwarzania, jak również nie ma żadnej wzmianki ani sugestii, że spośród nieskończonej liczby proponowanych związków, określone wyżej związki aminometylowe są korzystne i mają szczególnie wysoką aktywność inhibitowania β -laktamazy.

Sposób wytwarzania pochodnych 1,1-dwutlenku kwasu 6-/aminometylo/penicylanowego o wzorze 1, w którym R^5 ma wyżej podane znaczenie, polega na poddaniu związku o wzorze 2, w którym R^5 ma wyżej podane znaczenie, reakcji z około 2 równoważnikami molowymi bromku metylomagnezowego, a następnie z 1 równoważnikiem molowym N-/acetoksymetylo/karbaminianu benzylu, w temperaturze od -50 do -100°C , w rozpuszczalniku eterowym.

Estry wytwarzane sposobem według wynalazku często określa się jako proleki. Są to substancje obecnie dobrze znane i tak powszechne w dziedzinie penicilin jak farmaceutycznie dopuszczalne sole. Estry takie stosuje się zwykle do zwiększania absorpcji przy podawaniu doustnym, ponieważ łatwo hydrolizują in vivo do tworzącego je kwasu, który działa inhibitująco na β -laktamazę.

Stosowany w sposobie według wynalazku rozpuszczalnik eterowy oznacza dobrze znane rozpuszczalniki jak eter etylowy, eter izopropylowy, dioksan i tetrahydrofuran lub ich mieszaniny. Korzystny jest rozpuszczalnik składający się praktycznie z tetrahydrofuranu, ponieważ jest on ciekły w całym korzystnym zakresie temperatury i wystarczająco nielotny, aby operować nim stosunkowo bezpiecznie, a jednak wystarczająco lotny, aby go można było łatwo usuwać i odzyskiwać.

Sposób przekształcania związków o wzorze 2 w związki o wzorze 1 według wynalazku łatwo prowadzi się z zachowaniem stereochemicznej konfiguracji 6- α . Zachowanie tej konfiguracji podczas reakcji jest nieoczekiwaną cechą reagenta Grignarda stosowanego w sposobie według wynalazku, odróżniającego go od związków znanych. Reakcję prowadzi się zwykle w dwóch etapach, oba w temperaturze -50 do -100°C, w rozpuszczalniku eterowym.

W pierwszym etapie α -bromoester (związek o wzorze 2) rozpuszczony w rozpuszczalniku eterowym, traktuje się eterowym roztworem co najmniej 1 równoważnika reagenta Grignarda, takiego jak bromek metylomagnezowy (wytworzony znanymi sposobami w laboratorium lub nabyty w handlu), dodawanym zwykle porcjami w ciągu kilku minut, podczas gdy reagenty utrzymuje się w niskiej temperaturze. W ten sposób reagent Grignarda o wzorze 3 tworzy się *in situ*. Ponieważ drugi etap procesu wymaga obecności drugiego równoważnika bromku metylomagnezowego, najdogodniej jest po prostu stosować w przybliżeniu 2 równoważniki bromku metylomagnezowego w pierwszym etapie procesu.

Pierwszy etap procesu przebiega szybko w podanej temperaturze. W celu zminimalizowania wszelkich niepożądanych reakcji ubocznych, korzystne jest przeprowadzać drugi etap procesu natychmiast lub po kilku minutach, przy czym ten drugi etap w przypadku obecności drugiego równoważnika bromku metylomagnezowego wymaga po prostu dodania równoważnika N-/acetoksymetylo/karbaminianu benzylu o wzorze 4.

Drugi etap procesu również przebiega szybko w podanej temperaturze i po kilku minutach można przerwać reakcję, np. przez dodanie nadmiaru lodowatego kwasu octowego i wyodrębnić produkt znanymi sposobami, takimi jak odparowanie, ekstrakcja i chromatografia.

Dopuszczalne farmakologicznie kwasowe sole addycyjne związków o wzorze 1 wytwarza się łatwo znanymi metodami. Np. równoważnik kwasu łączy się w rozpuszczalniku organicznym lub wodno-organicznym ze związkiem w postaci wolnej aminy. Sól wydziela się przez zatężenie i/lub dodanie substancji nie będącej rozpuszczalnikiem. Jak stwierdzono wyżej, sól wydziela się alternatywnie bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej, to jest bez wydzielania wolnej aminy, używając poza tym podobnych technik zatężenia i/lub dodawania substancji nie będącej rozpuszczalnikiem.

Związki wyjściowe o wzorze 2 stosowane w sposobie według wynalazku na ogół ostatecznie pochodzą od kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego, przy czym w celu ich otrzymania używa się następujących operacji jednostkowych: /1/ 6- β -odbromowanie z utworzeniem α -6-bromo-związku, /2/ estryfikacja i /3/ utlenianie z utworzeniem 1,1-dwutlenku. Zwykle operacje te przeprowadza się w dowolnej kolejności, chociaż gdy R⁵ oznacza określoną grupę estrową, korzystnie operacje te prowadzi się w podanej wyżej kolejności.

Operację odbromowania korzystnie prowadzi się przez działanie wodorosiarczynem sodowym. Wytwarzanie 1,1-dwutlenku dogodnie prowadzi się, stosując co najmniej 2 równoważniki nadkwasu (dogodnie kwasu m-chloronadbenzoesowego) w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji, takim jak octan etylu, w temperaturze 0–50°C. Grupę estrową wprowadza się łatwo metodami znanymi fachowcom w dziedzinie syntezy penicylin (patrz np. opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 4 234 579, 4 287 181 i 4 348 264).

Sposób według wynalazku jest zilustrowany następującymi przykładami. O ile nie podano inaczej, wszystkie operacje prowadzi się w temperaturze pokojowej, wszelkie suszenie roztworów prowadzi się nad bezwodnymi Na₂SO₄, wszelkie odparowania rozpuszczalników prowadzi się pod zmniejszonym ciśnieniem, wszystkie widma pnmr (protonowego magnetycznego rezonansu jądrowego) oznaczano przy 60 MHz, o ile nie wskazano inaczej. Skrót DMF, TEA, THF i DMSO stosuje się odpowiednio dla N,N-dwumetyloformamidu, trójetyloaminy, tetrahydrofuranu i dwumetylosulfotlenku. Przykłady IX ÷ XIV dotyczą wytwarzania związków wyjściowych.

Przykład I. 1,1-Dwutlenek 6- α -benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu.

1,1-Dwutlenek 6- α -bromopenicylanian benzylu (0,804 g, 2,0 milimoli) ochładza się w 30 ml suchego THF do temperatury -78°C . W ciągu 3 minut dodaje się eterowy roztwór CH_3MgBr (2,8 molowy), 1,43 ml (4,0 milimola) i kontynuuje się mieszanie w ciągu 7 minut w temperaturze -78°C , tworząc odpowiedni 6- α -bromomagnezowy reagent Grignarda. Następnie dodaje się roztwór N-/acetoksymetylo/karbaminianu benzylu (0,57 g, 2,0 milimole) w 5 ml suchego THF. Po mieszanii w ciągu 5 minut w temperaturze -78°C przerywa się reakcję przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej 0,5 ml $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość roztwarza się w CHCl_3 , przemycia H_2O , nasyconym roztworem NaHCO_3 i solanką, suszy i odparowuje do lepkiego oleju (1,1 g). Olej poddaje się chromatografii na 40 g żelu krzemionkowego z eluowaniem mieszaniną octan etylu: chloroform w stosunku 1 : 19, zbierając frakcje o objętości 20 ml. Frakcje 5–8 łączy się; odparowuje olej (0,55 g), który krystalizuje się z 10 ml eteru z pocieraniem ścianek naczynia; otrzymuje się 0,32 g produktu, pnmr (CDCl_3) δ (TMS): 1,20 (3H, s), 1,49 (3H, s), 3,65 (3H, m), 4,32 (1H, s), 4,59 (1H, m), 5,07 (2H, s), 5,14 (2H, q), 5,30 (1H, br), 7,32 (10H, s).

Przykład II. 1,1-Dwutlenek kwasu 6- α -aminometylo/penicylanowego.

Produkt tytułowy z poprzedniego przykładu (1,7 g) łączy się z THF (35 ml), H_2O (35 ml) i 10% Pd/C (1,7 g) i uwodornia w ciągu 1 godziny pod ciśnieniem $334,64 \cdot 10^3$ Pa. Odzyskuje się katalizator przez odsączenie i z przesączu usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem THF. Warstwę wodną przemycia się 30 ml octanu etylu, a warstwę wodną zateża się, otrzymując 0,7 g krystalicznego produktu tytułowego; pnmr /250 MHz/ D_2O /DSS: 1,44 (3H, s), 1,59 (3H, s), 3,63 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,07 (1H, td, $J = 2; 5,5$ Hz), 4,31 (1H, s), 5,06 (1H, d, $J = 2$).

Przykład III. 1,1-Dwutlenek 6- α -benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu S-1-/2-etoksykarbonyloksy/etylu.

1,1-Dwutlenek 6- α -bromopenicylanianu S-1-/2-etoksykarbonyloksy/etylu (16,8 g 0,0392 mola) rozpuszcza się w 150 ml suchego THF i ochładza do temperatury -78°C . W ciągu 5 minut dodaje się eterowy roztwór CH_3MgBr (2,9 molowy), 24,3 ml (0,0706 mola) (tworząc przejściowy reagent Grignarda), a następnie dodaje się roztwór N-/acetoksymetylo/karbaminianu benzylu (8,75 g, 0,0392 mola) w 20 ml suchego THF. Po mieszanii w ciągu 30 minut w temperaturze -78°C przerywa się reakcję, dodając do mieszaniny reakcyjnej 8,5 ml $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, odparowuje, a pozostałość poddaje się chromatografii na 600 g żelu krzemionkowego z eluowaniem mieszaniną octan etylu: CHCl_3 w stosunku 1 : 19, odrzucając pierwszych 800 ml i następnie zbierając frakcje o objętości 25 ml. Frakcje 54–113 dają tytułowy produkt (9,9 g). Środkowe frakcje 71–95 dają 4,4 g produktu o najwyższej czystości, pnmr (CDCl_3 /TMS) δ (ppm): 1,30 /3H, t, $J = 7$ Hz/, 1,40 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,56 (3H, d, $J = 5,5$), 3,71 (3H, br, m), 4,22 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,32 (1H, s), 4,65 (1H, br, s), 5,10 (2H, s), 5,39 (1H, t, NH), 6,75 (1H, q, $J = 5,5$), 7,33 (5H, s).

Przykład IV. Chlorowodorek 1,1-dwutlenku 6- α -aminometylo/-penicylanianu S-1-/2-etoksykarbonyloksy/etylu.

Uwodornia się w ciągu 15 minut pod ciśnieniem $3,92 \cdot 10^5$ Pa Pd/C (10%, 3 g) zawieszony w 30 ml H_2O . Wartość pH maleje z 9,2 do 4,5. Dodaje się tytułowy produkt z poprzedniego przykładu (3,3 g) w 50 ml THF i kontynuuje się uwodornianie pod ciśnieniem $3,92 \cdot 10^5$ Pa w ciągu 15 minut. Dodaje się Pd/C (10%, 2 g) i uwodornianie kontynuuje się w ciągu dalszych 15 minut. Katalizator odzyskuje się przez sączenie przez warstwę ziemi okrzemkowej i przemycie mieszaniną 30 ml H_2O /70 ml THF. Z połączonego przesączu i cieczy z przemycia odparowuje się THF. Wodną pozostałość łączy się z 75 ml octanu etylu, nastawia się wartość pH z 6,2 na 8,0 dodatkiem 0,5 N NaOH i oddziela warstwę organiczną. Warstwę organiczną łączy się z 50 ml świeżej H_2O , nastawia wartość pH na 4,0 dodatkiem 0,5 N HCl i oddziela się warstwę wodną i liofilizuje, otrzymując 1,05 g tytułowego produktu; pnmr/ D_2O /DSS/ δ /ppm/: 1,28 /3H, t, $J = 7$ Hz/, 1,48 /3H, s/, 1,58 /3H, d, $J = 5,5$ Hz/, 1,60 /3H, s/, 3,65 /2H, m/, 4,07 /1H, m/, 4,26 /2H, q, $J = 7$ Hz/, 4,78 /1H, s/, 5,13 /1H, d, $J = 2$ Hz/, 6,80 /1H, q, $J = 5,5$ /.

Przykład V. 1,1-Dwutlenek 6- α -benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu R-1-/2-etoksykarbonyloksy/etylu.

1,1-Dwutlenek 6- α -bromopenicylanianu R-1-/2-etoksykarbonyloksy/etylu /10,2 g, 0,0238 mola/ poddaje się reakcji i wydziela się jak w przykładzie III. Surowy produkt poddaje się chromatografii na 700 g żelu krzemionkowego, z rozwijaniem 1000 ml mieszaniny octan etylu: CHCl_3 w stosunku 1 : 19 i następnie eluowaniem mieszaniną octan etylu: CHCl_3 w stosunku 1 : 9, zbierając frakcje o objętości 25 ml. Frakcje 101–136 dają tytułowy produkt (6,8 g). Środkowe

frakcje 111–136 dają 3,8 g tytułowego produktu o najwyższej czystości; pnmr/ CDCl_3 /TMS/ δ /ppm/: 1,30 /3H, t, $J=7\text{Hz}$ /, 1,38 /3H, s/, 1,54 /3H, d, $J=5,5\text{Hz}$ /, 1,56 /3H, s/, 3,71 /3H, br, m/, 4,21 /2H, q, $J=7\text{Hz}$ /, 4,37 /1H, s/, 4,64 /1H, br, s/, 5,09 /2H, s/, 5,45 /1H, t, NH/, 6,77, /1H, q, $J=5,5\text{Hz}$ /, 7,30 /5H, s/.

Przykład VI. Chlorowodorek 1,1-dwutlenku 6- α -aminometylo/-penicylanianu R-1-/2-etoksykarbonyloksy/etylu.

Postępując jak w przykładzie V, tytułowy związek z poprzedniego przykładu (3,8 g) przekształca się w 0,8 g tytułowego związku; pnmr / D_2O /DSS/ δ /ppm/: 1,27 /3H, t, $J=7\text{Hz}$ /, 1,45 /3H, s/, 1,58 /3H, d, $J=5,5\text{Hz}$ /, 1,61 /3H, s/, 3,64 /2H, m/, 4,04 /1H, m/, 4,13 /2H, q, $J=7\text{Hz}$ /, 4,76 /1H, s/, 5,12 /5,12 /1H, d, $J=2\text{Hz}$ /, 6,78 /1H, q, $J=5,5$ /.

Przykład VII. 1,1-Dwutlenek 6- α -benzoiłoksykarbonyloaminometylo/penicylanianu piwaloiłoksymetylu.

Postępując jak w przykładach I, III i V, przekształca się 1,1-dwutlenek 6- α -bromopenicylanianu piwaloiłoksymetylu in situ w odpowiedni reagent Grignarda, a następnie poddaje się go reakcji z równoważnikiem N-acetoksymetylokarbaminianu benzylu w obecności drugiego równoważnika CH_3MgBr , otrzymując związek tytułowy.

Przykład VIII. Sól p-toluenosulfonianowa 1,1-dwutlenku 6- α -aminometylo/penicylanianu piwaloiłoksymetylu.

Metoda A. Związek tytułowy z poprzedniego przykładu (1,8 g, 3,53 milimoli) uwodornia się w mieszaninie THF (40 ml) i H_2O (20 ml) w ciągu 1,5 godziny i pod ciśnieniem $334,74 \cdot 10^3$ Pa nad 1,8 g 10% Pd/C w obecności p-toluenosulfonianu pirydyny. Odszukuje się katalizator przez odsączenie na ziemi okrzemkowej, a z przesączu odpędza się THF pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym krystalizuje 1,2 g tytułowego produktu o temperaturze topnienia $214\text{--}215^\circ\text{C}$ (z rozkładem); pnmr / $\text{DMSO}-d_6$ /TMS: 1,16 /9H, s/, 1,32 /3H, s/, 1,48 /3H, s/, 2,28 /3H, s/, 3,34 /2H, m/, 3,82 /1H, m/, 4,60 /1H, s/, 5,14 /1H, d, $J=2\text{Hz}$ /, 5,75 /2H, ABq/, 7,23 /4H, ABq/.

Wyniki analizy elementarnej dla $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_3\text{H}$:

Obliczono:	C 48,16	H 5,88	N 5,11
Znaleziono:	C 48,31	H 6,11	N 5,08.

Metoda B. Do zawiesiny 10% Pd/C /2,5 g/ uwodornionej wstępnie w 70 ml H_2O dodaje się tytułowy produkt z poprzedniego przykładu /5,28 g, 10,35 moli/ w 70 ml THF. Mieszaninę uwodornia się w ciągu 30 minut pod ciśnieniem $334,74 \cdot 10^3$ Pa. Po odzyskaniu katalizatora do przesączu dodaje się kwas p-toluenosulfonowy (2,16 g) w 5 ml H_2O i przez odsączenie odzyskuje się 4,08 g identycznego produktu tytułowego (71,9%).

Przykład IX. 1,1-Dwutlenek kwasu 6- α -bromopenicylanowego.

Do 1,1-dwutlenku kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego /117,3 g, 0,3 mola/, mieszanego w mieszaninie H_2O /600 ml/ i octanu etylu /400 ml/ dodaje się porcjami NaHCO_3 /75,6 g, 0,9 mola/, a następnie NaHSO_3 /37,5 g, 0,46 mola/. Po mieszanii w ciągu 1 godziny nastawia się wartość pH z 3,7 na 1,5 stężonym HCl. Oddziela się warstwę wodną i ekstrahuje 1 raz 400 ml świeżego octanu etylu. Połączone warstwy organiczne przemywa się solanką, suszy i odparowuje, otrzymując 72 g /76,7%/ tytułowego produktu w postaci ciała stałego o temperaturze topnienia $136\text{--}137^\circ\text{C}$, pnmr / D_2O / NaHCO_3 / δ (ppm): 1,48 /s, CH_3 /, 1,62 /s, CH_3 /, 4,28 /s, C. 3-H/, 5,12 /d, $J=1,7$, C. 6-H/, 5,37 /d, $J=1,7$, C. 5-H/.

Przykład X. 1,1-Dwutlenek 6- α -bromopenicylanianu benzylu.

Do produktu tytułowego z poprzedniego przykładu (24,3 g, 0,0779 mola) w 75 ml DMF, dodaje się TEA /7,87 g, 0,0779 mola/ i bromek benzylu /13,32 g, 0,0779 mola/. Mieszaninę miesza się w ciągu 16 godzin, wylewa do 250 ml wody i ekstrahuje 2×200 ml octanu etylu. Połączone warstwy organiczne przemywa się nasyconym roztworem NaHCO_3 , H_2O i solanką, suszy, odparowuje do sucha, a pozostałość krystalizuje się z mieszaniny octan etylu/heksan, otrzymując 28,8 g produktu /92%/ o temperaturze topnienia $72\text{--}74^\circ\text{C}$; pnmr / CDCl_3 / δ /ppm/: 1,27 /s, CH_3 /, 1,53 /s, CH_3 /, 4,53 /s, C. 3H/, 4,8 /d, $J=1,7$, C. 6-H/, 5,27 /d, $J=1,7$, C. 5-H/, 5,3 /d, CH_2 /, 7,5 /s, C_6H_5 /.

Przykład XI. Kwas 6- α -bromopenicylanowy.

Kwas 6,6-dwubromopenicylanowy (50 g, 0,1388 mola) rozpuszcza się w mieszaninie 400 ml H_2O i 200 ml octanu etylu. Dodaje się porcjami $NaHCO_3$ /34,9 g, 0,4166 mola/ z wydzielaniem się gazu, a następnie również porcjami $NaHSO_3$ /17,3 g, 0,167 mola/. Po mieszanii w ciągu 15 minut, nastawia się wartość pH z 6,6 na 1,8 6N HCl. Oddziela się warstwę wodną i ekstrahuje się ją 2×200 ml octanu etylu. Warstwy organiczne łączy się, przemywa 1×200 ml H_2O , suszy i odparowuje, otrzymując kwas 6- α -bromopenicylanowy w postaci oleju, identyczny ze znanym produktem.

Przykład XII. 1,1-Dwutlenek 6- α -bromopenicylanianu R- i S-/2-etoksykarbonyloksy/-etylu.

Kwas 6- α -bromopenicylanowy /31 g/ rozpuszcza się w 500 ml CH_2Cl_2 i rozcieńcza 200 ml H_2O . Dodaje się $NaHCO_3$ /9,3 g/, po czym dodaje się porcjami wodosiarczan czterobutyloamoniowy /37,6 g/, utrzymując za pomocą 2N NaOH wartość pH w granicach 7,5–8,0. Oddziela się warstwę organiczną, przemywa solanką, suszy i odparowuje, otrzymując 6- α -bromopenicylanian czterobutyloamoniowy w postaci oleju (57,8 g).

Otrzymany olej i węglan α -chlorodwuetylu (25,3 ml) rozpuszcza się w 500 ml acetonu i miesza w ciemności w atmosferze azotu w ciągu 36 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się, otrzymując drugi olej, który poddaje się chromatografii na 1 kg żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną heksanu: $CHCl_3$ w stosunku 1 : 4 i zbierając frakcje o objętości 20 ml. Frakcje 33–100 łączy się i odparowuje otrzymując surowy 6- α -bromopenicylanian 1-/etoksykarbonyloksy/-etylu w postaci trzeciego oleju (41 g). Ten ostatni olej i kwas m-chloronadbenzoesowy (30 g) przenosi się do 500 ml octanu etylu, miesza się w ciągu 20 godzin w atmosferze azotu, przemywa kolejno 3×50 ml nasyconego roztworu $NaHSO_3$, 3×100 ml nasyconego roztworu $NaHCO_3$, 1×100 ml solanki, suszy i odparowuje. Otrzymaną pozostałość poddaje się chromatografii na 1 kg świeżego żelu krzemionkowego, z rozwijaniem 31 mieszaniny heksan: $CHCl_3$ w stosunku 1 : 1, a następnie eluowaniem $CHCl_3$ i odbieraniem frakcji o objętości 25 ml.

Mniej polarne frakcje 81–160 łączy się i odparowuje w postaci białej piany (15,8 g), krystalizującej po połączeniu z 50 ml eteru i skrobaniu ścianek naczynia, otrzymując 5,2 g tytułowego produktu o stereochemii S, temperaturze topnienia 140–143°C, tlc /1 : 9 octan etylu: $CHCl_3$ / Rf 0,65; pnmr / $CDCl_3$ /TMS/ δ /ppm/: 1,27 /3H, t, J = 7Hz/, 1,46 /3H, s/, 1,55 /3H, s/, 1,58 /3H, d, J = 5,5 Hz/, 4,20 /2H, q, J = 7Hz/, 4,35 /1H, s/, 4,65 /1H, d, J = 2Hz/, 5,09 /1H, d, J = 2Hz/, 6,67 /1H, q, J = 5,5/.

Wyniki analizy elementarnej dla $C_{13}H_{18}O_8$ NSBr:

Znaleziono:	C 36,45	H 4,23	N 3,27
Obliczono:	C 36,47	H 4,30	N 3,31.

Bardziej polarne frakcje 161–200 łączy się i odparowuje, otrzymując drugą białą pianę /4,1 g/, również krystalizującą po połączeniu z 50 ml eteru i skrobaniu ścianek naczynia, dającą 2,8 g tytułowego produktu o stereochemii R; temperatura topnienia 114–114,5°C; tlc /1 : 9 octan etylu: $CHCl_3$ / Rf 0,55; pnmr / $CDCl_3$ /TMS/ δ /ppm/: 1,32 /3H, t, J = 7Hz/, 1,45 /3H, s/, 1,59 /3H, d, J = 5,5/, 1,62 /3H, s/, 4,21 /2H, q, J = 7Hz/, 4,41 /1H, s/, 4,63 /1H, d, J = 2Hz/, 5,11 /1H, d, J = 2Hz/, 6,77 /1H, q, J = 5,5/.

Wyniki analizy elementarnej dla $C_{13}H_{18}C_8NSBr$:

Obliczono:	C 36,48	N 4,26	N 3,28
Znaleziono:	C 36,45	N 4,23	N 3,27

Przykład XIII. 6- α -Bromopenicylanian piwaloiloksymetylu.

Kwas 6- α -bromopenicylanowy (10 g, 0,032 mola) rozpuszcza się w 100 ml CH_2Cl_2 , łączy z 30 ml H_2O i nastawia się 2N NaOH wartość pH na 8,3. Oddziela się warstwę organiczną, suszy i zatęża, otrzymując stanowiącą produkt pośredni sól czterobutyloamoniową w postaci oleju. Olej ten rozpuszcza się w 100 ml acetonu, dodaje się piwalan chlorometylu /5,11 ml, 0,035 mola/ i całość miesza się w ciągu 20 godzin w atmosferze azotu, a następnie odparowuje. Pozostałość poddaje się chromatografii na 200 g żelu krzemionkowego, eluując $CHCl_3$ frakcje o objętości 25 ml. Frakcje 7–13 łączy się i odparowuje, otrzymując 3,5 g tytułowego produktu krystalicznej pozostałości; pnmr / $CDCl_3$ /TMS/ δ /ppm/: 1,23 /9H, s/, 1,43 /3H, s/, 1,57 /3H, s/, 4,43 /1H, s/, 4,68 /1H, d, J = 2Hz/, 5,14 /1H, d, J = 2Hz/, 5,83 /2H, q/.

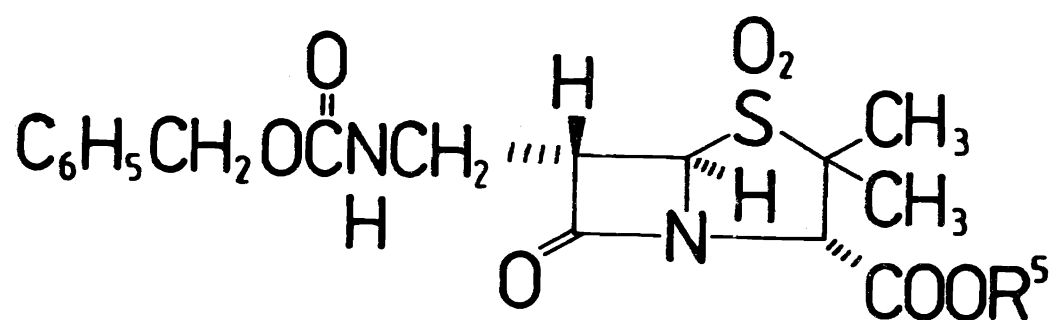
Przykład XIV. 1,1-Dwutlenek 6- α -bromopenicylanianu piwaloiloksymetylu.

Metoda A. Produkt tytułowy z poprzedniego przykładu /4,1 g/ i kwas m-chloronadbenzoesowy łączy się w 50 ml octanu etylu i miesza w ciągu 20 godzin w atmosferze azotu, przemywa kolejno 3 $\times$ 5 ml nasyconego roztworu NaHSO₃, 3 $\times$ 10 ml nasyconego roztworu NaHCO₃ i 1 $\times$ 10 ml solanki, suszy i odparowuje, otrzymując tytułowy produkt.

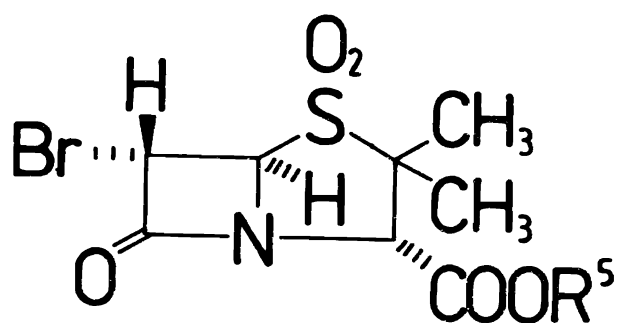
Metoda B. 1,1-Dwutlenek kwasu 6- α -bromopenicylanowego (30 g, 0,096 mola) rozpuszcza się w DMF (100 ml). Dodaje się trójetiloaminę /9,68 g, 0,096 mola/ i piwalan chlorometylu /14,57 g, 0,096 mola/ i całość miesza się w ciągu 1 dnia, następnie rozcieńcza 400 ml H₂O i 140 ml octanu etylu i rozcieńczonym HCl nastawia się wartość pH z 3,4 do 1,5. Warstwę wodną ekstrahuje się 2 $\times$ 140 ml świeżego octanu etylu. Warstwy oraganiczne łączy się, przemywa 1 $\times$ 100 ml nasyconego roztworu NaHCO₃, 1 $\times$ 100 ml H₂O i 1 $\times$ 100 ml solanki i odparowuje. Pozostały olej rozciera się z heksanem, roztworza w CH₂Cl₂ i ponownie odparowuje, otrzymując 10,5 g tytułowego produktu w postaci ciała stałego o temperaturze topnienia 94–97°C, pnmr /CDCl₃/TMS/ δ /ppm/: 1,25 /s, 9H/, 1,45 /s, 3H/, 1,62 /s, 3H/, 4,57 /s, 1H/, 4,85, /d, 1H, J = 1,7 Hz/, 5,3 /d, 1H, J = 1,7 Hz/, 6,0 /q, 2H/.

Zastrzeżenie patentowe

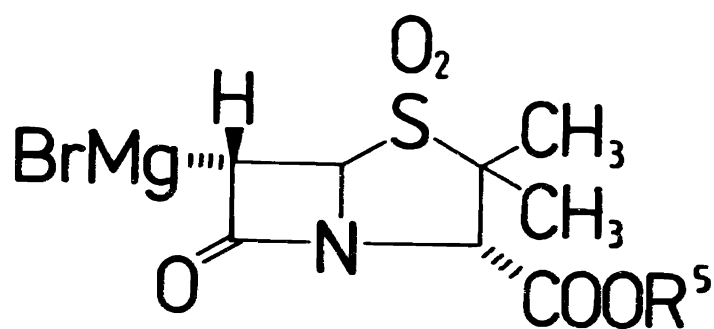
Sposób wytwarzania pochodnych 1,1-dwutlenku kwasu 6-/aminometylo/penicylanowego o wzorze 1, w którym R⁵ oznacza grupę piwaloiloksymetylową lub grupę R- albo S-1-/2-etoksykarbonyloksy/etylową, i ich dopuszczalnych farmakologicznie soli, ~~znamienny~~ tym, że związek o wzorze 2, w którym R⁵ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z około 2 równoważnikami molowymi bromku metylomagnezowego, a następnie z 1 równoważnikiem molowym N-/acetoksymetylo/karbaminianu benzylu, w temperaturze od -50 do -100°C, w rozpuszczalniku eterowym.



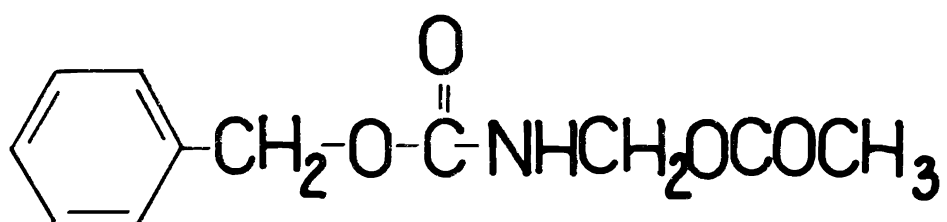
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4